

Mainz 1976

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS IMMUNGLOBULIN E
AM GLOMERULUM UND IM SERUM
BEI LIPOIDNEPHROSE UND GLOMERULONEPHRITIDEN

WALTER GÖRTZ

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555607_0092

Aus der Kinderklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS IMMUNGLOBULIN E
AM GLOMERULUM UND IM SERUM
BEI LIPOIDNEPHROSE UND GLOMERULONEPHRITIDEN

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

WALTER GÖRTZ

aus Michelbach/Nass.

MAINZ 1975

Fachbereichsdekan: Professor Dr. med. STRAUB
Referent: Professor Dr. med. STRAUB
Korreferent: Professor Dr. med. LEMMEL
Tag der mündlichen Prüfung: 2. Juni 1976

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLCHEN 1 · RUF 0 61 32 / 57 11



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
a) immunologische Modelle der Glomerulonephritis	
b) morphologische und immunologische Phänomene der Lipoidnephrose	
c) Immunglobulin E	
d) Untersuchungen von GERBER & PARONETTO	
II. MATERIAL UND METHODIK	5
a) Krankengut	
b) Untersuchungsmethoden	
1. Histologie	
2. Immunfluoreszenz	
3. IgE-Serumkonzentrationsbestimmung	
c) Anamnestische Daten	
III. ERGEBNISSE	11
a) Immunfluoreszenzmikroskopische Befunde	
b) Ergebnisse der IgE-Werte im Serum	
1. Unterschied in bezug auf Diagnosen	
2. Unterschied in bezug auf Alter	
3. Unterschied in bezug auf Krankheitsstadium	
4. Unterschied in bezug auf Therapie	
5. Unterschied in bezug auf Geschlecht	
c) Protokollarischer Anhang: IgE-Konzentrationen im Serum	
IV. DISKUSSION	33
V. ZUSAMMENFASSUNG	39
VI. LITERATURVERZEICHNIS	41

I. EINLEITUNG

Zum Verständnis der pathophysiologisch-immunologischen Mechanismen, die den meisten Glomerulonephritiden des Menschen zugrunde liegen, haben Untersuchungen vorwiegend an zwei experimentellen Modellen beigetragen (11, 12, 48, 77).

Das erste Modell bezieht sich auf Antikörper gegen antigene Komponenten der glomerulären Basalmembran. An Ratten rufen heterologe Antikörper, die in Kaninchen nach Sensibilisierung mit Basalmembranmaterial der Ratte entstanden sind, glomerulonephritische Veränderungen hervor. Das beim Menschen auftretende Goodpasture-Syndrom mit Autoantikörpern gegen Basalmembranantigene kann mit diesem Modell verglichen werden. In einer zweiten autologen Phase bildet die Ratte nun ihrerseits Antikörper gegen die als Fremdartigen fungierenden, auf der Basalmembran fixierten Kaninchenantikörper (17). Es entsteht die sog. Masugi-Nephritis.

Im zweiten Modell wird die Nierenschädigung durch Ablagerung von zirkulierenden Antigen-Antikörper (Ag-Ak)-Komplexen verursacht, wobei die antigene Komponente in keiner immunologischen Beziehung zur glomerulären Basalmembran steht (50). Die Ag-Ak-Komplexe können in vitro vorgefertigt und injiziert oder in vivo durch Immunisierung mit Antigen erzeugt werden oder auch spontan gegen körpereigenes Antigen auftreten (11). Die Ablagerung von Antigen und Antikörper läßt sich um den 12. Tag nach der Immunisierung in den Glomerulumkapillaren der Tiere nachweisen (71). Eine manifeste Glomerulonephritis entsteht aber nur dann, wenn sich die Immunkomplexe im relativen Antigenüberschuß bilden und als lösliche Komplexe über längere Zeit im Blut zirkulieren (15).

Die in beiden Modellen vorhandenen Ag-Ak-Komplexe führen nach Ablagerung an der Basalmembran in der Regel zur Aktivierung des Komplementsystems (29, 59), was durch Freisetzung von Vasodilatoren eine Permeabilitätssteigerung der glomerulären Kapillaren verursacht. Weiterhin bedingt das aktivierte Komplementsystem durch seine chemotaktischen Eigenschaften das Eingreifen von neutrophilen Granulocyten, die die Immunkomplexe phagocytieren und durch freiwerdende lysosomale Enzyme die Zellerstörung und damit die Auflösung der Basalmembran bewirken (14, 33, 50). Nachfolgende Ablagerung von Fibrin und dessen Organisation durch Fibroblasten führen schließlich zur Destruktion der funktionellen Einheit des Glomerulums (49, 51, 68, 69).

Die Ablagerungen der Immunglobuline und des Komplements an der Basalmembran können

durch immunhistochemische Methoden mit fluoreszeinformierten Antisera, die mit den verschiedenen Immunglobulinklassen der humoralen Antikörper des Menschen sowie mit Komplementkomponenten spezifisch reagieren, nachgewiesen werden (18, 22, 23, 46, 47, 52, 53, 61, 66). Zwischen den Befunden der Immunfluoreszenz-Mikroskopie und der Immunpathogenese besteht insofern eine Korrelation, als sich Antikörper gegen Basalmembranantigene immer unter dem typischen Bild der sog. linearen Fluoreszenz vom Masugi-Typ präsentieren (1). Weit häufiger sind jedoch die durch Ablagerungen von Immunkomplexen ausgelösten Glomerulonephritiden. In diesen Fällen kommt es häufig zu einer charakteristischen granulären Fluoreszenz (1, 16, 64, 65).

Die Pathogenese anderer, z.T. mit nephrotischem Syndrom einhergehender glomerulärer Erkrankungen, insbesondere der sog. idiopathischen Lipoidnephrose, die pathologisch-anatomisch als "minimal changes lesion" bezeichnet wird, ist jedoch noch unbekannt. In einem großen Teil der Fälle unterscheidet sich das Glomerulum lichtmikroskopisch allenfalls durch eine gelegentlich auftretende leichte Mesangiumverdickung vom normalen histologischen Bild, die WEHNER (74) festgestellt hat und als Ausdruck eines auch hier vorhandenen "blassen" entzündlichen Geschehens bewertet werden kann. Elektronenmikroskopisch findet sich fast immer eine Verschmelzung der Fußfortsätze des Deckepithels (13, 21, 63). Außerdem sieht man nicht selten eine subendotheliale Unschärfe der normal breiten Basalmembran mit Anlagerung eines feinfilamentösen Materials, welches der Mesangiummatrix ähnelt (63). Es ist nach wie vor unklar, welcher Natur die Filterläsion ist und welche pathophysiologischen Veränderungen zu der Permeabilitätssteigerung der glomerulären Kapillaren führen (12).

Die von einigen Autoren beschriebenen (19, 45, 73) verminderten Komplementkonzentrationen im Serum von Patienten mit einer idiopathischen Lipoidnephrose, das vergleichsweise häufige Auftreten eines nephrotischen Syndroms in Kombination mit Atopie bzw. Allergie (20, 31, 56, 70, 76), Rezidive nach verschiedenen viralen und bakteriellen Infektionen (12) und vor allem die Reaktion dieser Erkrankungen auf Steroide und immunsuppressive Substanzen (26, 30, 49) lassen jedoch vermuten, daß auch bei der idiopathischen Lipoidnephrose immunologische Veränderungen beteiligt sind. Der Nachweis für regelmäßige oder häufige Immunglobulin- bzw. Komplementablagerungen im Nierengewebe von Patienten mit Lipoidnephrose hat allerdings nicht erbracht werden können (18, 26, 34), wenn auch ROY (58) 1973 bei Untersuchungen an 9 Patienten mit "minimal chan-

ges lesions" IgM, IgG und Komplement, und GERBER (25) 1971 IgE demonstriert haben.

Unabhängig voneinander hatten in den Jahren 1966 und 1967 ISHIZAKA (35, 36) und JOHANNSSON (37, 39) eine neue Immunglobulin-Klasse im menschlichen Serum entdeckt, die nach späterer Übereinkunft mit IgE bezeichnet worden ist (7). IgE-Antikörper haben ein Molekulargewicht von 196 000; der Sedimentationskoeffizient S beträgt 8 (7). Das IgE-Molekül läßt sich durch Papainbehandlung in zwei H-Ketten (MG = 75 300) und zwei L-Ketten (MG = 22 500) spalten (28), wobei die Fc-Fragmente der H-Ketten die klassenspezifische Antigen determinante Epsilon besitzen.

Spätere Studien von JOHANNSSON und Mitarb. (38) sowie auch anderer Autoren (8, 44) ergaben, daß vorwiegend bei Patienten mit atopischen Erkrankungen wie Asthma, Heufieber (9) und Ekzemen (32) IgE besonders hohen Serumspiegel erreicht. Insbesondere die Untersuchungen von ISHIZAKA (35, 36) beweisen, daß IgE dem Reaginantikörper bei allergischen Erkrankungen vom Soforttyp entspricht. Dabei besitzt IgE eine starke Affinität zu Oberflächenstrukturen von basophilen Granulocyten und Gewebsmastzellen, wie elektronenmikroskopisch gezeigt werden konnte (10). Dies macht eventuell auch die Tatsache verständlich, daß bei einigen Patienten mit allergischem Asthma die IgE-Konzentrationen im Serum auf Grund der starken Bindung an Gewebsmastzellen nicht erhöht waren (60, 72). Nach Vereinigung mit dem entsprechenden Antigen kommt es durch Konformationsänderungen des Fc-Stückes am IgE-Molekül zu einer Membranveränderung der Trägerzelle und dadurch zur Ausschüttung von Mediatorsubstanzen wie Histamin und anderer biogenen Aminen, die die Symptomatik der Überempfindlichkeitsreaktionen verursachen.

GERBER & PARONETTO (25) untersuchten immunfluoreszenzmikroskopisch die Nieren von 13 Patienten mit nephrotischem Syndrom. Bei 9 Patienten mit minimalen Veränderungen wiesen sie Immunglobulin E als "Kommaähnliche" Strukturen in den glomerulären Kapillarwänden nach, während IgG-, IgM-, IgA- oder Komplementablagerungen nicht vorhanden waren. Bei 4 dieser Patienten war die Anzahl der IgE enthaltenden Glomerula deutlich vermindert, was damit erklärt wurde, daß diese Patienten vor der Biopsie mit Steroiden behandelt worden waren. 2 Patienten mit einer fokalen sklerosierenden Glomerulonephritis, 1 Patient mit einer membranösen Glomerulopathie sowie 1 Patient mit einer fortgeschrittenen chronischen Glomerulonephritis zeigten ebenfalls deutliche granuläre oder (segmental) lineare IgE-Ablagerungen. Bei 3 dieser Patienten wurden auch IgG

und Komplement nachgewiesen. Diese Ergebnisse ließen vermuten, daß speziell dem IgE eine Bedeutung bei der Pathogenese einiger ein nephrotisches Syndrom verursachender Erkrankungen zukommt.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von GERBER & PARONETTO (25) konnten ROY und Mitarb. (58) in den Glomerula von 19 Patienten mit nephrotischem Syndrom, darunter 9 Patienten mit minimal changes lesion, 3 mit mesangialproliferativen Veränderungen sowie 7 mit fokal sklerosierender Glomerulonephritis, unter identischen Versuchsbedingungen eine IgE-Ablagerung nicht nachweisen.

Um bei widersprüchlichen Angaben in der Literatur zur Beantwortung der Frage nach der pathogenetischen Bedeutung des IgE für die Auslösung einer Glomerulopathie beizutragen, führten wir bei verschiedenen Nierenerkrankungen zum einen pathologisch-histologische sowie immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchungen am Nierengewebe durch, zum anderen bestimmten wir die Serumkonzentrationen von IgE.

II. MATERIAL UND METHODIK

Die Untersuchungen betrafen 92 Patienten, die an einer Glomerulopathie oder an Pyelonephritis erkrankt waren. In der Zeit von Mai 1972 bis Oktober 1974 wurden 259 Blutproben entnommen, wobei die Anzahl der pro Patient erhaltenen Proben zwischen einer und neun variierte.

In einer ersten Gruppe wurden 30 Patienten mit idiopathischer Lipoidnephrose (nach klinischen Kriterien; in 6 Fällen lag ein bioptischer Befund: "minimal changes lesion" vor) zusammengefaßt. Eine zweite Gruppe bestand aus 32 Patienten, deren Erkrankungen pathohistologisch als mesangial-proliferative Glomerulonephritis einzuordnen war. Zur Gruppe drei gehörten 17 Patienten mit akuter Pyelonephritis bzw. mit akutem Schub einer chronischen Pyelonephritis. 13 Patienten einer vierten, gemischten Gruppe wiesen verschiedene renale Erkrankungen auf: 4 mal akute Glomerulonephritis, 1 mal proliferativ sklerosierende Glomerulonephritis, 1 mal perimembranöse Glomerulonephritis, 3 mal fokal sklerosierende Glomerulonephritis, 1 mal diffus, segmental betonte, vorwiegend proliferative Glomerulonephritis (bei anaphylaktoider Purpura Schönlein-Henoch), 2 mal postakute intrakapilläre proliferative Glomerulonephritis (bei Alport-Syndrom) und 1 mal Amyloidnephrose bei rheumatoider Arthritis.

Außer bei den 4 Patienten mit akuter Glomerulonephritis wurden alle Diagnosen der Gruppen zwei und vier bioptisch gestellt bzw. gesichert.

Tabelle A: (Übersicht über das Krankengut)

Gruppe	Anzahl der Patienten	Anzahl der Serumproben	Anzahl der Biopsien
1	30	107	6
2	32	87	32
3	17	19	-
4.1	4	12	-
4.2	1	6	1
4.3	1	1	1
4.4	3	15	3
4.5	1	3	1
4.6	2	5	2
4.7	1	4	1

Erläuterung zu Tabelle A:

- 1 = idiopathische Lipoidnephrose ("minimal changes lesion")
- 2 = mesangial-proliferative Glomerulonephritis
- 3 = Pyelonephritis
- 4.1 = akute Glomerulonephritis
- 4.2 = proliferativ sklerosierende Glomerulonephritis
- 4.3 = perimembranöse Glomerulonephritis
- 4.4 = fokal sklerosierende Glomerulonephritis
- 4.5 = diffuse, segmental betonte, vorwiegend proliferative Glomerulonephritis
(bei anaphylaktoider Purpura Schönlein-Henoch)
- 4.6 = postakute intrakapilläre proliferative Glomerulonephritis (bei Alport-Syndrom)
- 4.7 = Amyloidnephrose (bei rheumatoider Arthritis)

Als Kontrollgruppe diente ein Kollektiv von 30 Kindern, die zum Zeitpunkt der Blutentnahme weder an einer Nephropathie noch an einer sonstigen immunologischen oder Infektionskrankheit litten.

Alle Biopsien wurden in der Universitätsklinik Mainz in den Jahren 1968 bis 1974 vorgenommen, mit Ausnahme einer Biopsie, die 1969 in Warschau erfolgte. Die zur histologischen Begutachtung gewonnenen Nierengewebsstückchen wurden in gepufferter 4%-iger Formalinlösung fixiert, zu 3 μ dicken Schnitten verarbeitet und mit HE- bzw. PAS-Hämalaun-Färbung sowie mit Kongorot gefärbt. 1,5 μ dicke Semidünnschnitte bzw. Ultradünnschnitte von 600 Å wurden mit einem Gemisch von Glutaraldehyd und Phosphatpuffer (ph 7,2) im Verhältnis 1:7 versetzt, um in einzelnen Fällen durch elektronenmikroskopische Untersuchungen die gestellte Diagnose erhärten zu können. Die Untersuchungen erfolgten durch Herrn Prof. Dr. THOENES, Direktor des Pathologischen Institutes der Universitätsklinik in Mainz. Die Diagnosen sind der Tabelle A zu entnehmen.

Zur immunfluoreszenzmikroskopischen Untersuchung wurden die mit TISSUE-TEK O.C.T. Compounds[®] eingebetteten, durch offene Nierenbiopsie gewonnenen Nierengewebsstückchen zu 5 μ dicken Gefrierschnitten verarbeitet, wobei pro Objektträger 3 Schnitte aufgetragen wurden. Nach 30 Minuten Inkubation bei 37 Grad C wurde das Material mit Phosphatpuffer (Kaliumdihydrogenphosphat zur Analyse, Art.Nr. 4873, MERCK, 2,15 g auf 5 L, ph 7,3) versetzt (3 mal 5 Minuten) und nach vorsichtigem Abtrocknen in eine feuchte Kammer gebracht. Nach Überschichten mit je einem Tropfen fluoreszeinmarkier-

tem Anti-human-IgE (Epsilon-Kette) vom Kaninchen (BEHRINGWERKE AG, Marburg) erfolgte weiterhin 45 Minuten Inkubation in der feuchten Kammer. Nach erneutem Phosphatpuffer-Bad (3 mal 5 Minuten) wurden die Objektträger getrocknet und mit gepuffer-tem Glycerin-Phosphat abgedeckt. Anschließend erfolgte sofortige Untersuchung und Auswertung unter dem Fluoreszenzmikroskop (bei Auflichtfluoreszenz und mit einer Filterkombination BG 12, KP 490, K 510). Als Kontrolle dienten Schnitte aus normalem Nierengewebe, die mit den gleichen Fluoreszenzseren behandelt wurden, sowie Untersuchungen der Patientennierenschnitte mit fluoreszeinmarkiertem Anti-Ziegen-gamma-Globulin vom Kaninchen (BEHRINGWERKE AG, Marburg).

Das aus 5 ccm Venenblut gewonnene Serum wurde bis zur Bearbeitung bei -20° aufbewahrt.

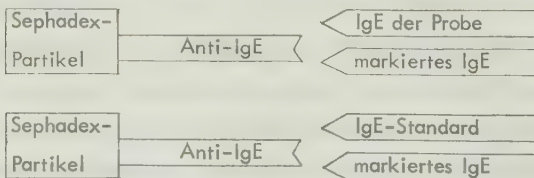
Die in vitro-Doppelbestimmung der IgE-Konzentrationen im Serum erfolgte mit Hilfe des PHADEBAS[®]-IgE-Test (Firma PHARMACIA/Uppsala, Schweden). Dieser Test (75) ermöglicht Konzentrationsbestimmungen im ng-Bereich (10^{-9}). Die radioimmunologische Methode beruht auf der Fähigkeit eines Antikörpers, sein mit radioaktiven Isotopen markiertes Antigen zu binden, und der kompetitiven Hemmung dieser Reaktion durch nicht markiertes Antigen. Das vom Antikörper gebundene markierte Antigen wird vom ungebundenen abgetrennt und die Radioaktivität einer Fraktion gemessen. Werden Antikörper benutzt, die an eine feste Phase gebunden sind, genügt zur Trennung die Zentrifugation. Der PHADEBAS[®]-IgE-Test arbeitet nach folgendem Prinzip (54):

An SEPHADEX[®]-Partikel als feste Phase sind Moleküle des Anti-IgE-Antikörpers kovalent gebunden. Dieser Anti-IgE-Antikörper reagiert sowohl mit dem IgE der unbekannten Probe als auch mit radioaktiv markierten IgE, wobei diese Antigen-Antikörper-Reaktionen nach dem Massenwirkungsgesetz unter Einstellung eines Gleichgewichts ablaufen. Da sich dabei markiertes und unmarkiertes Antigen gegenüber dem Antikörper immunologisch identisch verhalten, kommt es zu einer Konkurrenz der beiden Antigene um den spezifischen Antikörper, d.h. es entstehen markierte und nichtmarkierte Antigen-Antikörper-Komplexe. Die Menge IgE in einer unbekannten Probe ergibt sich aus dem Ausmaß, in dem sie die Bindung von markiertem IgE an das trägergebundene Anti-IgE blockiert, verglichen mit der Blockierung, die durch eine Serie von Standard-IgE-Lösungen bewirkt wird (das verwendete radioaktive IgE war mit ^{125}J markiert, wobei laut Hersteller am Tage der Markierung die Radioaktivität 3,7 Mikro-Curie pro 150 ng IgE betrug). Im Testgang wird die Probe mit einer bestimmten Menge IgE- ^{125}J und mit der Immunsorbent-Suspension gemischt, die den SEPHADEX-Anti-IgE-Komplex enthält.

Während der Einschnitt-Inkubation über Nacht, bei der die geschlossenen Teströhrchen bei Raumtemperatur derart vertikal rotiert werden, daß die Partikel in Suspension bleiben und eine gleichmäßige Durchmischung gewährleistet ist, konkurrieren markiertes IgE und IgE der unbekannten Probe um die Bindungsstellen am Immunsorbent, bis ein Gleichgewichtszustand erreicht wird. Anschließend wird das gebundene vom freien IgE durch einfaches Zentrifugieren getrennt und der Überstand mit dem freien IgE durch Absaugen entfernt. Wiederholte Waschvorgänge mit erneutem Zentrifugieren ermöglichen eine weitgehende Beseitigung des nicht gebundenen (markierten und nichtmarkierten) Antigens. Die Radioaktivität der mit SEPHADEX sedimentierten Antigen-Antikörper-Komplexe wird mit Hilfe eines entsprechenden Szintillationszählers (Gamma-Counter) gemessen. Mit zunehmendem Gehalt an unmarkiertem IgE nimmt die vom Immunsorbent aufgenommene Radioaktivität ab. Aus der gemessenen Impulsrate wird nach Bezug auf einen Leerwert für jede einzelne Serumprobe die entsprechende IgE-Konzentration in U/ml aus einer Eichkurve bestimmt. Die Eichkurve wurde für jede Testreihe neu über eine Verdünnungsreihe mit dem standardisierten IgE erstellt. Das im PHADEBAS[®]-IgE-Test gelieferte Standard-IgE ist auf das Referenzserum des "British Research Standard for Human Serum Immunoglobulin E, 68/341" des Internationalen Referenz-Zentrums für Immunoglobuline der WHO in Lausanne (57) eingestellt. Die darin willkürlich festgelegte Einheitsgröße U ist auf diesen britischen Standard bezogen. Die IgE-Menge für die Einheit U ist zwar noch nicht genau bekannt, sie dürfte aber etwa 1 ng entsprechen (6).

Abbildung a zeigt das Prinzip der Konkurrenz der beiden Antigene um den spezifischen Antikörper.

Abb. a



Um die Abhängigkeit der Serum-IgE-Konzentrationen von verschiedenen Einflüssen zu prüfen, wurden die gemessenen Werte unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet.

Die 92 Patienten wurden in 2 Altersgruppen eingeteilt.

Die erste Altersgruppe (A 1) umfaßt 16 Kinder zwischen 3 und 6 Jahren, die zweite Altersgruppe (A 2) 76 Kinder zwischen 7 und 17 Jahren.

Außerdem wurden die Patienten nach dem Geschlecht aufgeteilt (50 Jungen und 42 Mädchen).

Um eine eventuelle Beziehung zwischen IgE-Serumkonzentration und aktueller Phase der Nephropathie aufzuzeigen, wurde bei jeder Blutentnahme registriert, ob der betreffende Patient in diesem Zeitpunkt an einem akuten Schub seiner Erkrankung litt bzw. ob er klinisch und laborchemisch unauffällig war. Ein Rezidiv der Lipoidnephrose wurde angenommen, wenn die semiquantitative Bestimmung der Urinproteine nach ESBACH mehr als 0,5 %0 ergab bzw. andere Symptome eines nephrotischen Syndroms vorlagen (z.B. Ödeme, Hypoproteinämie, Hypercholesterinämie). Die Proteinausscheidung/24 Stunden war aus organisatorischen Gründen nicht meßbar, da ein großer Teil der Patienten lediglich zur ambulanten Untersuchung zur Verfügung stand, weshalb wir uns auf die Bestimmung der Eiweißkonzentration nach ESBACH beschränken mußten. Entsprechend wurde als Remission der Zustand bezeichnet, in dem keine Proteinurie und auch keinerlei klinische Zeichen der Erkrankung vorgefunden wurden. Als Hinweis auf Glomerulonephritisrezidiv galt eine Erythrozyturie (in der NEUBAUER-Kammer > 40 Erythrocyten/ccm) und/oder eine Proteinurie. Entsprechend fehlten bei der Glomerulonephritis in Remission ein pathologischer Urinbefund, eine Proteinurie sowie klinische Zeichen der Erkrankung.

Um den Einfluß der Therapie auf die Höhe der Serum-IgE-Konzentrationen beurteilen zu können, wurde bei Entnahme aller Blutproben vermerkt, ob der betreffende Patient in den 4 Wochen vor der Blutentnahme mit Steroiden bzw. Cytostatika behandelt worden war oder nicht und dementsprechend die IgE-Spiegel ausgewertet.

Tabelle B gibt einen Überblick über die Altersgruppen und Geschlechtsverteilung sowie die Zahl der jeweils zur Untersuchung gelangten Serumproben.

Zum statistischen Vergleich der Mittelwerte mehrerer Gruppen wurden die Verfahren der einfachen Varianzanalyse mit anschließendem SCHEFFÉ-Test und der t-Test für ungepaarte Werte angewandt.

Tabelle B (Erläuterung der Diagnosegruppen s. Tab. A):

Diagnose	Altersgruppe 1 Patienten/Proben	Altersgruppe 2 Patienten/Proben
1	3/10	27/97
2	7/22	25/65
3	6/6	11/13
4	2/8	11/38
Kontroll- gruppe	14/14	16/16

Diagnose	männliche Patienten/Proben	weibliche Patienten/Proben
1	21/70	9/37
2	18/44	14/43
3	6/6	11/13
4	5/12	8/34
Kontroll- gruppe	21/21	9/9

III. ERGEBNISSE

Von den insgesamt vorgenommenen 47 Nierenbiopsien wurden 46 fluoreszenzmikroskopisch untersucht. Ein positiver Immunfluoreszenznachweis für Immunglobulin E gelang in keinem der Fälle.

Da hierfür die einzelnen Diagnosen in Gruppe 4 zu selten vertreten sind und die Zahl der Blutproben zu gering war, konnten zur statistischen Auswertung außer der Kontrollgruppe (K) lediglich die Gruppe 1 der Lipoidnephrosen (N), die Gruppe 2 der mesangial-proliferativen Glomerulonephritiden (G) und die Gruppe 3 der Pyelonephritiden (P) herangezogen werden. Abb. 1 zeigt die Mittelwerte der IgE-Serumkonzentrationen. Danach findet sich in der Gruppe der Lipoidnephrosen mit 324 U/ml der höchste Mittelwert. Ein erhöhter Mittelwert wurde auch für die Gruppe der mesangial-proliferativen Glomerulonephritiden gemessen (219 U/ml). Die Gruppen der Pyelonephritiden (P) und der Kontrollgruppe (K) unterscheiden sich kaum. Bei der Kontrollgruppe (K) ergab sich ein Durchschnittswert von 123 U/ml, in der Gruppe der Pyelonephritiden, bei größerer Schwankungsbreite, von 125 U/ml. Da der Mittelwert der Pyelonephritiden mit dem der Kontrollgruppe (K) fast identisch ist, und da die Pathogenese der Pyelonephritis vermutlich nicht durch immunologische Veränderungen beeinflusst wird, kann die Gruppe der Pyelonephritiden als zweite Kontrollgruppe (P) dienen. Aus Tab. 1 geht hervor, daß zwischen den Werten von Lipoidnephrosen und denen von Pyelonephritiden ein statistisch auffälliger Unterschied ($p < 0.05$) besteht, und sich die Kontrollgruppe (K) von der Gruppe (N) (Lipoidnephrosen) mit $p < 0.01$ (=statistisch signifikanter Unterschied) eindeutig unterscheidet.

In Abb. 2 ist zu erkennen, daß sich bei den jüngeren Patienten (Altersgruppe I: 3 bis 6 Jahre) die IgE-Konzentrationen zwischen den Gruppen relativ wenig unterscheiden. Die Mittelwerte der einzelnen Gruppen liegen zwischen 57 und 166 U/ml, was gut mit den von JOHANNSSON (40) gemessenen Werten (durchschnittlich 144 U/ml) übereinstimmt. Ebenso hat BERG (8) IgE-Durchschnittswerte für 3 bis 6jährige gesunde Kinder bestimmt, die zwischen 140 und 209 U/ml lagen und sich damit gleichfalls noch mit den von uns gemessenen Werten decken.

In der Altersgruppe II (7 bis 17 Jahre) bleiben die IgE-Mittelwerte beider Kontrollgruppen (P) und (K) mit 156 U/ml bzw. 127 U/ml geringfügig unter den von JOHANNSSON

(40) für 10 und 15jährige Kinder bestimmten Werten. Auch BERG (8) berichtet von etwas höheren Mittelwerten als den unseren in dieser Altersgruppe, doch ist auch beim Vergleich mit diesen Autoren kein statistischer Unterschied festzustellen. Wie Abb. 2 zeigt, sind jedoch in der Altersgruppe II die IgE-Konzentrationen in der Gruppe der Lipoidnephrosen deutlich erhöht (bei einem Mittelwert von 368 U/ml gegenüber der Kontrollgruppe (P) mit $p < 0.05$ und gegenüber der Kontrollgruppe (K) mit $p < 0.01$ statistisch gesichert). Ebenfalls höhere Werte als die beiden Kontrollgruppen verzeichnet die Gruppe der mesangial-proliferativen Glomerulonephritiden (Mittelwert 218 U/ml), was allerdings nicht statistisch verifiziert werden kann, wohingegen die Differenz zwischen der Gruppe (N) und der Gruppe (G) mit $p < 0.01$ gesichert ist.

Um den Einfluß der Krankheitsphase auf die Höhe des IgE-Serumspiegels zu analysieren, wurde bei jeder Blutentnahme registriert, ob der betreffende Patient in diesem Zeitpunkt an einem akuten Schub seiner Erkrankung litt bzw. ob er klinisch und labor-chemisch unauffällig war. Dementsprechend wurden die IgE-Serumwerte für die einzelnen Diagnosen nach Rezidiv (REZ) und Remission (REM) unterteilt. Abb. 3 zeigt die Mittelwerte für die untersuchten Gruppen. Danach liegen die Mittelwerte bei Lipoidnephrose sowohl während der Rezidive mit 369 U/ml als auch in der Remission mit 337 U/ml wesentlich höher als die der beiden Kontrollgruppen ($p < 0.01$). Ebenfalls übertreffen die Mittelwerte der Gruppe (G) die der Kontrollgruppen, wobei sich allerdings nur während der Rezidive mit 221 U/ml ein Unterschied zur Kontrollgruppe (K) sicher läßt ($p < 0.05$).

Daß sich die IgE-Mittelwerte innerhalb einer Diagnosegruppe je nach Krankheitsphase unterscheiden würden, konnte statistisch nicht belegt werden. Allerdings läßt die graphische Darstellung der Abb. 3 eine Tendenz erkennen insofern, als die Mittelwerte bei beiden Krankheitsgruppen während eines Rezidivs geringfügig über den in Remission gemessenen liegen.

Die Abb. 4/I und 4/II zeigen die für jede Diagnose in Rezidiv- bzw. Remissionswerte unterteilten IgE-Mittelwerte unter Berücksichtigung der beiden Altersgruppen. Auch bei der in Abb. 4/I dargestellten Altersgruppe I wird wiederum deutlich, daß die IgE-Mittelwerte im Rezidiv bei beiden Gruppen geringfügig über den in Remission festgestellten liegen. Mit Mittelwerten von 181 U/ml im Rezidiv und 136 U/ml in Remission liegt die Gruppe der Lipoidnephrosen kaum höher als die Gruppe der Glomerulonephritiden, bei denen im Rezidiv ein IgE-Mittelwert von 193 U/ml und in Remission ein solcher von 118 U/ml ge-

gemessen wurde. Dagegen zeichnet sich in der Altersgruppe II (Abb. 4/II) wieder deutlich die Erhöhung der IgE-Konzentration der Lipoidnephrosen ab, die mit einem Mittelwert von 405 U/ml im akuten Schub und mit 349 U/ml in der Remission weit über der Kontrollgruppe (K) liegen ($p < 0.01$). Zur Kontrollgruppe (P) besteht allerdings nur während der Rezidive mit $p < 0.01$ eine gesicherte Differenz. Die Gruppe (G) liegt mit Mittelwerten von 232 U/ml im Rezidiv und von 201 U/ml in der Remission wiederum zwischen den IgE-Mittelwerten der Gruppe (N) und denen der Kontrollgruppe. Auch hier wird wiederum die geringfügige Erhöhung der Mittelwerte während des akuten Krankheitsstadiums erkennbar, ohne daß diese statistisch verifiziert werden könnte.

Abb. 5 zeigt für die einzelnen Diagnosen die Abhängigkeit der IgE-Serumkonzentrationen von der im Zeitpunkt der Untersuchung durchgeführten Therapie. Dabei bedeutet (+) Therapie, daß die betreffenden Patienten in den 4 Wochen vor der Blutentnahme Steroide bzw. Cytostatika erhalten hatten und (-) Therapie, daß die Patienten über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen vor der Blutentnahme ohne spezifische Therapie geblieben waren. Es geht aus Abb. 5 hervor, daß die IgE-Mittelwerte der unbehandelten Patienten sowohl bei den Lipoidnephrosen als auch bei den Glomerulonephritiden über den Mittelwerten der behandelten Patienten liegen, wenn auch, wie Tab. 5b zeigt, in beiden Fällen eine statistische Signifikanz nicht belegt werden kann. Gleichzeitig ist aber der Mittelwert der therapierten Lipoidnephrosen mit 306 U/ml deutlich höher als jener der Glomerulonephritiden (127 U/ml) ($p < 0.05$). Beim Vergleich der unbehandelten Lipoidnephrosen (Mittelwert: 426 U/ml) mit den unbehandelten Glomerulonephritiden (Mittelwert: 221 U/ml) wird dies noch deutlicher ($p < 0.01$). Von den beiden Kontrollgruppen heben sich die IgE-Mittelwerte sowohl der behandelten als auch der unbehandelten Lipoidnephrosen deutlich ab ($p < 0.05$ gegen P; $p < 0.01$ gegen K). Zum Vergleich der Gruppe (G) mit den beiden Kontrollgruppen ist zu bemerken, daß lediglich die im Zeitpunkt der Blutentnahme unbehandelten Patienten IgE-Mittelwerte aufweisen, die über denen der Kontrollgruppen liegen ($p < 0.05$ gegen K).

Die Abb. 6/I und 6/II zeigen die Beeinflussung der IgE-Mittelwerte der einzelnen Gruppen durch die den Blutentnahmen jeweils vorausgegangene Therapie und zwar in Abhängigkeit von der jeweiligen Krankheitsphase. In der Gruppe der unbehandelt gebliebenen Patienten (Abb. 6/I) sind die IgE-Mittelwerte der in Remission befindlichen Lipoidnephrose-Patienten mit 438 U/ml geringfügig höher als die bei Rezidiven gemessenen (372 U/ml),

ohne daß eine statistische Signifikanz deutlich wurde. In der Gruppe der Glomerulonephritiden liegen die Mittelwerte im Rezidiv mit 251 U/ml über den in Remission gemessenen von 188 U/ml und zeigen hier, im Gegensatz zur Abb. 6/II eine deutliche Erhöhung im Vergleich mit den Kontrollgruppen. In Abb. 6/I sind die nach Behandlung gemessenen Werte dargestellt, wobei auch hier die der Gruppe der Lipoidnephrosen sowohl im akuten Schub als auch in Remission weit über denjenigen der beiden Kontrollgruppen liegen ($p < 0.01$). Wiederum wurden im akuten Schub mit durchschnittlich 369 U/ml die höchsten Werte gemessen, während sich in der Remission ein Mittelwert von 255 U/ml ergab. Die Gruppe der Glomerulonephritiden zeigt hier allerdings einheitliche Resultate (der Rezidivmittelwert von 129 U/ml entspricht dem Remissionsmittelwert von 122 U/ml und den Mittelwerten der beiden Kontrollgruppen).

Bei Betrachtung je nach dem Geschlecht ergab sich (Abb. 7), daß innerhalb der Gruppe der männlichen Patienten der IgE-Mittelwert für Lipoidnephrosen mit 362 U/ml deutlich über dem der Glomerulonephritiden (169 U/ml) lag ($p < 0.01$). Etwas niedriger fielen die Mittelwerte für die Gruppe der Pyelonephritiden (148 U/ml) und der Kontrollgruppe K (119 U/ml) aus, wobei die Gruppe (P) eine relativ große Schwankungsbreite aufweist. Auch bei den weiblichen Probanden ist der Mittelwert der Lipoidnephrosen mit 323 U/ml am höchsten, gefolgt von dem der Glomerulonephritiden mit 242 U/ml, wobei sich allerdings diese beiden Gruppen, im Gegensatz zu den männlichen Patienten, nicht statistisch voneinander abgrenzen lassen. Die Mittelwerte der weiblichen Kontrollgruppen (P) und (K) sind mit 114 U/ml bzw. 132 U/ml denen der männlichen Kontrollen vergleichbar.

Die nicht zum statistischen Vergleich herangezogenen Gruppen 4.1 bis 4.7 umfassen nur eine geringe Anzahl an Probanden und zeichnen sich demnach durch eine hohe durchschnittliche Abweichung aus. Tabelle C gibt eine Übersicht über die Mittelwerte dieser Gruppen.

Tabelle C: (Erläuterung der Diagnose s. Tab. A)

Diagnose	Mittelwert	Diagnose	Mittelwert
4.1	514 $\pm$ 498 U/ml	4.5	168 $\pm$ 143 U/ml
4.2	725 $\pm$ 190 U/ml	4.6	39 $\pm$ 28 U/ml
4.3	118 - U/ml	4.7	59 $\pm$ 28 U/ml
4.4	146 $\pm$ 112 U/ml		

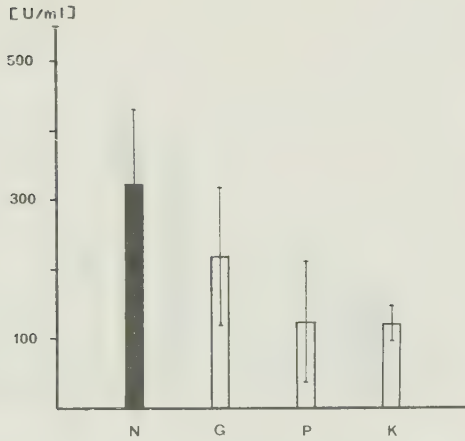


Abb. 1: Mittelwerte und Konfidenzbereich (für $p < 0.05$) der IgE-Serumkonzentration bei Patienten mit Lipoidnephrose (N), mesangial-proliferative Glomerulonephritis (G), Pyelonephritis (P) und bei Kontrollgruppen (K).

	n	U/ml		N	G	P	K
N	107	324(216-432)	N		-	+	++
G	87	219(119-318)	G			-	-
P	19	125(37-213)	P				-
K	30	123(97 148)					

Tab. 1a und 1b:

Mittelwerte und Konfidenzbereich (für $p < 0.05$) der IgE-Serumkonzentrationen der in Abb. 1 dargestellten Kollektive sowie Signifikanzberechnung zwischen den untersuchten Gruppen. n : Zahl der Blutproben; - : kein signifikanter Unterschied; + : $p < 0.05$; ++ : $p < 0.01$ (Bezeichnungen siehe Abb. 1)

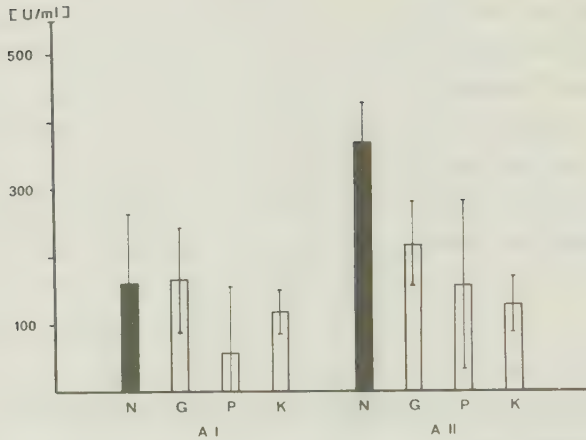


Abb. 2: Mittelwerte und Konfidenzbereich (für $p < 0.05$) der IgE-Konzentrationen im Serum; Unterteilung des Krankenguts in 2 Altersgruppen (A I: < 7 J.; A II: > 7 J.). (Bezeichnungen s. Abb. 1)

A I	n	U/ml
N	10	163(63-263)
G	22	166(88-244)
P	6	57(40-155)
K	14	117(84-150)
A II		
N	97	368(308-427)
G	65	218(156-281)
P	13	156(31-282)
K	16	127(85-170)

		A I					A II			
		N	G	P	K		N	G	P	K
A I	N	■	-	-	-	++	-	-	-	-
	G	■	■	-	-	++	-	-	-	-
	P	■	■	■	-	+	-	-	-	-
	K	■	■	■	■	++	+	-	-	-
A II	N	■	■	■	■	■	++	+	++	++
	G	■	■	■	■	■	■	■	-	-
	P	■	■	■	■	■	■	■	■	-

Tab. 2a und 2b: Mittelwerte und Konfidenzbereich (für $p < 0.05$) der IgE-Serumkonzentrationen der in Abb. 2 dargestellten Kollektive sowie Signifikanzberechnung zwischen den untersuchten Gruppen. (Bezeichnungen s. Tab. 1)

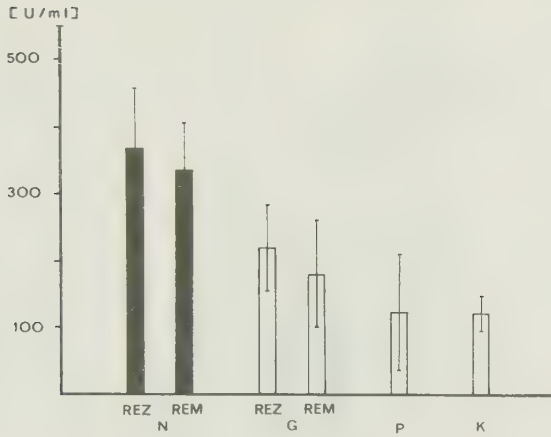


Abb. 3: Mittelwerte und Konfidenzbereich (für $p < 0.05$) der IgE-Konzentrationen im Serum in Abhängigkeit vom klinischen Stadium; REZ: Rezidiv; REM: Remission. (Bezeichnungen s. Abb. 1)

REZ	n	U/ml
N	38	369(279-460)
G	50	221(156-287)
REM		
N	69	337(265-409)
G	37	183(102-264)
P	19	125(37-213)
K	30	123(97-148)

		N		G		P	K
		REZ	REM	REZ	REM		
N	REZ	■	-	-	+	++	++
	REM		■	-	++	++	++
G	REZ			■	-	-	+
	REM				■	-	-
P						■	-

Tab. 3a und 3b: Mittelwerte und Konfidenzbereich (für $p < 0.05$) der IgE-Serumkonzentrationen der in Abb. 3 dargestellten Kollektive sowie Signifikanzberechnung zwischen den untersuchten Gruppen. (Bezeichnungen s. Tab. 1)

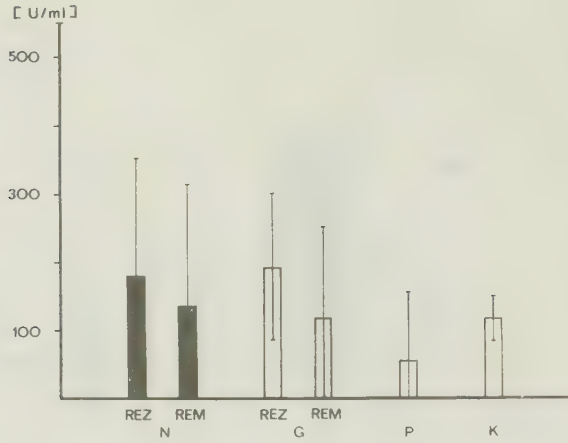


Abb. 4/I: Mittelwerte und Konfidenzbereich (für $p < 0.05$) der IgE-Konzentrationen im Serum bei Patienten der Altersgruppe I in Abhängigkeit vom klinischen Stadium. (Bezeichnungen s. Abb. 1 und Abb. 3)

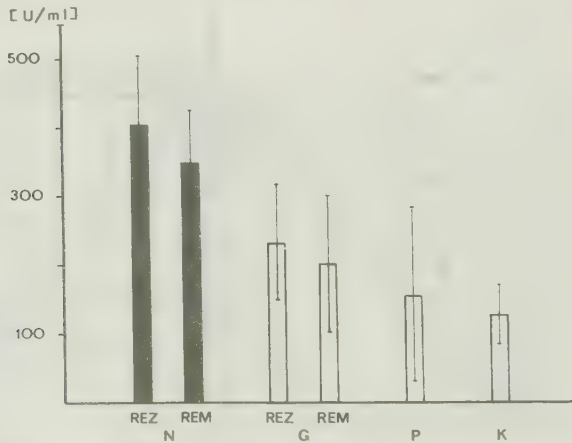


Abb. 4/II: Mittelwerte und Konfidenzbereich (für $p < 0.05$) der IgE-Konzentrationen im Serum bei Patienten der Altersgruppe II in Abhängigkeit vom klinischen Stadium. (Bezeichnungen s. Abb. 1 und Abb. 3)

Tab. 4/Ia:

A I

REZ	n	U/ml
N	6	181(9-352)
G	14	193(86-301)

REM

N	4	136(-42-315)
G	8	118(-13-251)
P	6	57(-40-155)
K	14	117(84-150)

Tab. 4/IIa:

A II

REZ	n	U/ml
N	32	405(304-505)
G	36	232(149-316)

REM

N	65	349(274-425)
G	29	201(102-300)
P	13	156(31-282)
K	16	127(85-170)

Tab. 4/I und 4/IIb:

		A I						A II					
		N		G		P	K	N		G		P	K
		REZ	REM	REZ	REM			REZ	REM	REZ	REM		
A I	REZ	///	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	N		///	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	REM			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	REZ			///	-	-	-	+	-	-	-	-	-
	G				///	-	-	+	+	-	-	-	-
	REM					-	-			-	-	-	-
	P					///	-	++	++	-	-	-	-
	K						///	++	++	-	-	-	-
A II	REZ						///	-	-	+	++	++	++
	N							///	-	-	-	-	++
	REM								///	-	-	-	-
	REZ									///	-	-	-
	G										///	-	-
	REM											///	-
	P											///	-

Tab. 4/Ia, 4/IIa, 4/Ib und 4/IIb:

Mittelwerte und Konfidenzbereich (für $p < 0.05$) der IgE-Serumkonzentrationen der in Abb. 4/I und Abb. 4/II dargestellten Kollektive sowie Signifikanzberechnung zwischen den untersuchten Gruppen.
(Bezeichnungen s. Tab. 1 und 3)

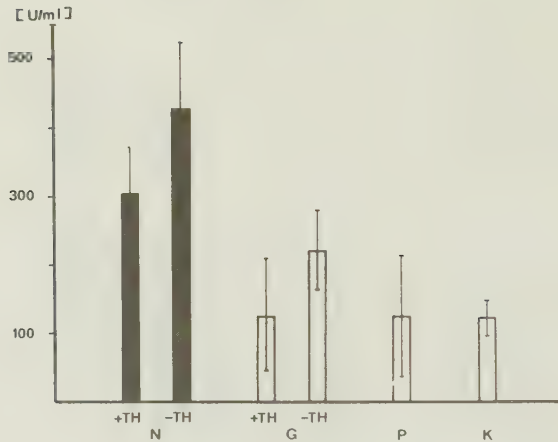


Abb. 5: Mittelwerte und Konfidenzbereich (für $p < 0.05$) der IgE-Konzentrationen im Serum in Abhängigkeit von der spezifischen Therapie (+ TH) bzw. ohne Therapie (- TH). (Bezeichnungen s. Abb. 1)

Therapie

	n	U/ml
N	69	306(239-373)
G	15	127(46-209)

Keine Therapie

N	38	426(328-524)
G	72	221(163-279)
P	19	125(37-213)
K	30	123(97-148)

		N		G		P	K
		+TH	-TH	+TH	-TH		
N	+TH	///	-	+	-	+	++
	-TH		///	+	++	+	++
G	+TH			///	-	-	-
	-TH				///	-	+
P						///	-

Tab. 5a und 5b: Mittelwerte und Konfidenzbereich (für $p < 0.05$) der IgE-Serumkonzentrationen der in Abb. 5 dargestellten Kollektive sowie Signifikanzberechnungen zwischen den untersuchten Gruppen. (Bezeichnungen s. Tab. 1 und Abb. 5)

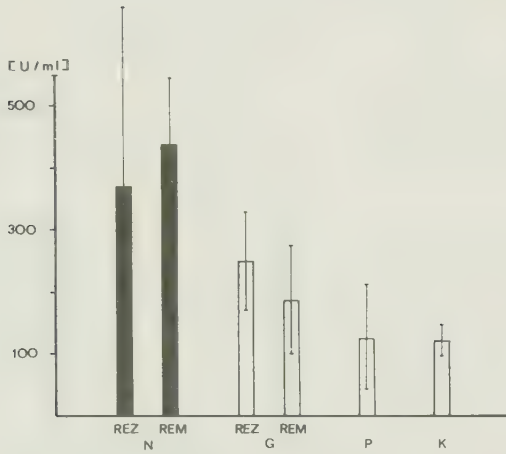


Abb. 6/I: Mittelwerte und Konfidenzbereich (für $p < 0.05$) der IgE-Konzentrationen im Serum bei Patienten ohne spezifische Therapie in Abhängigkeit vom klinischen Stadium. (Bezeichnungen s. Abb. 1 und 3)

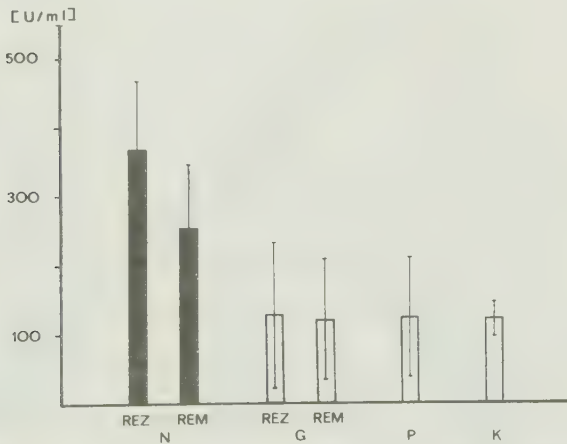


Abb. 6/II: Mittelwerte und Konfidenzbereich (für $p < 0.05$) der IgE-Konzentrationen im Serum bei Patienten mit spezifischer Therapie in Abhängigkeit vom klinischen Stadium. (Bezeichnungen s. Abb. 1 und 3)

Tab. 6/Ia:

Therapie

REZ	n	U/ml
N	31	369(269-468)
G	12	129(23-234)

REM

N	38	255(162-347)
G	9	122(34-210)
P	19	125(37-213)
K	30	123(97-148)

Tab. 6/IIa:

keine Therapie

REZ	n	U/ml
N	7	372(84-660)
G	32	251(171-330)

REM

N	31	438(329-547)
G	34	188(100-276)
P	19	125(37-213)
K	30	123(97-148)

Tab. 6/Ib und 6/IIb:

		REZIDIV				REMISSION						
		N		G		N		G		P	K	
		+TH	-TH	+TH	-TH	+TH	-TH	+TH	-TH			
REZIDIV	N	+TH		-	+	-	-	-	-	-	++	++
		-TH		-	-	-	-	-	-	-	-	-
	G	+TH			-	-	-	-	-	-	-	-
		-TH				-	-	-	-	-	-	++
REMISSION	N	+TH					-	-	-	-	-	+
		-TH						-	++	++	++	++
	G	+TH							-	-	-	-
		-TH									-	-
P											-	

Tab. 6/Ia, 6/IIa, 6/Ib und 6/IIb:

Mittelwerte und Konfidenzbereich (für $p < 0.05$) der IgE-Serumkonzentrationen der in Abb. 6/I und Abb. 6/II dargestellten Kollektive sowie Signifikanzberechnung zwischen den untersuchten Gruppen.
(Bezeichnungen s. Tab. 1 und 3)

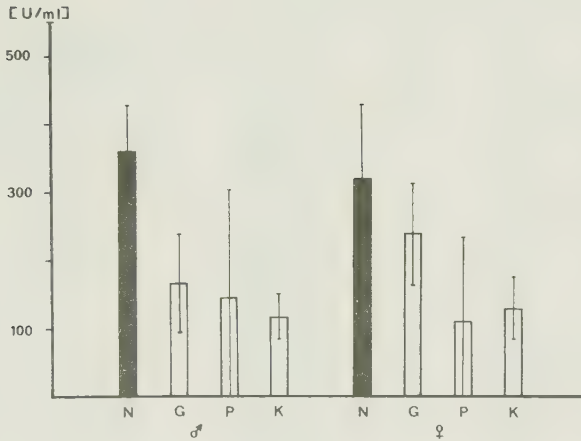


Abb. 7: Mittelwerte und Konfidenzbereich (für $p < 0.05$) der IgE-Konzentrationen im Serum in Abhängigkeit vom Geschlecht.
(Bezeichnungen s. Abb. 1)

männlich

	n	U/ml
N	70	362(297-428)
G	44	169(98-240)
P	6	148(-11-307)
K	21	119(85-152)

weiblich

N	37	323(216-430)
G	43	242(170-314)
P	13	114(-6-236)
K	9	132(86-177)

		♂				♀			
		N	G	P	K	N	G	P	K
♂	N	■	++	-	++	-	-	++	+
	G		■	-	-	-	-	-	-
	P			■	-	-	-	-	-
	K				■	++	+	-	-
♀	N					■	-	-	+
	G						■	-	-
	P							■	-

Tab. 7a und 7b: Mittelwerte und Konfidenzbereich (für $p < 0.05$) der IgE-Serumkonzentrationen der in Abb. 7 dargestellten Kollektive sowie Signifikanzberechnung zwischen den untersuchten Gruppen.
(Bezeichnungen s. Tab. 1)

Protokollarischer Anhang: IgE-Konzentrationen im Serum

Diagnose I (= idiopathische Lipoidnephrose)

Patient Nr.	Geschlecht	Alter	Krankheitsphase	spezifische Therapie	IgE (U/ml)
1	männl.	16 J.	REM	+ TH	100
			REM	- TH	340
			REM	- TH	920
			REM	- TH	210
2	weibl.	12 J.	REZ	+ TH	53
			REM	+ TH	22
			REM	+ TH	100
			REM	+ TH	58
3	männl.	11 J.	REM	- TH	80
4	männl.	15 J.	REM	- TH	280
			REM	- TH	80
5	männl.	10 J.	REM	+ TH	135
			REM	- TH	930
			REM	- TH	630
			REM	- TH	1050
			REZ	+ TH	250
			REZ	- TH	240
6	männl.	14 J.	REM	- TH	940
			REM	- TH	700
7	männl.	13 J.	REM	- TH	475
			REM	- TH	620
8	männl.	13 J.	REZ	- TH	980
			REM	- TH	10
9	männl.	8 J.	REZ	+ TH	1080
			REM	+ TH	830
10	männl.	8 J.	REM	+ TH	520
			REZ	+ TH	975
			REZ	+ TH	145
			REM	+ TH	580
11	weibl.	6 J.	REZ	+ TH	66
			REZ	+ TH	670
12	weibl.	14 J.	REM	+ TH	30
13	männl.	15 J.	REZ	+ TH	440
			REZ	+ TH	700
			REZ	+ TH	365
			REZ	+ TH	435
			REZ	+ TH	630

Patient Nr.	Geschlecht	Alter	Krankheitsphase	spezifische Therapie	IgE (U/ml)
14	männl.	4 J.	REZ	- TH	115
			REM	- TH	87
			REM	- TH	500
15	weibl.	9 J.	REZ	+ TH	325
16	männl.	10 J.	REM	- TH	92
17	männl.	14 J.	REM	+ TH	30
			REM	+ TH	47
			REZ	+ TH	12
			REZ	+ TH	74
			REZ	+ TH	250
			REM	+ TH	365
18	weibl.	5 J.	REZ	+ TH	13
			REM	+ TH	68
			REZ	+ TH	20
			REZ	+ TH	73
			REM	+ TH	22
19	männl.	11 J.	REZ	+ TH	58
			REM	+ TH	110
20	männl.	8 J.	REZ	+ TH	1800
			REZ	+ TH	900
			REZ	+ TH	800
			REM	+ TH	590
			REM	+ TH	630
			REM	- TH	385
			REM	- TH	310
21	männl.	9 J.	REM	+ TH	190
			REM	+ TH	230
			REM	+ TH	55
22	männl.	12 J.	REM	+ TH	29
			REM	+ TH	77
			REM	+ TH	31
23	weibl.	14 J.	REZ	+ TH	1400
			REZ	+ TH	125
			REM	- TH	300
			REM	- TH	285
24	männl.	10 J.	REM	+ TH	120
			REM	+ TH	210
			REZ	+ TH	160
			REZ	+ TH	115
			REZ	+ TH	82
			REZ	+ TH	86
			REZ	+ TH	120

Patient Nr.	Geschlecht	Alter	Krankheitsphase	spezifische Therapie	IgE (U/ml)
25	weibl.	15 J.	REM	+ TH	25
			REM	+ TH	140
			REM	+ TH	125
			REM	+ TH	195
			REZ	- TH	200
			REM	- TH	110
			REZ	- TH	142
			REM	- TH	88
26	weibl.	13 J.	REZ	- TH	21
			REM	- TH	200
			REZ	- TH	970
			REM	+ TH	165
			REM	+ TH	580
			REM	- TH	1950
27	männl.	10 J.	REM	- TH	1600
			REM	+ TH	33
			REM	+ TH	40
			REM	- TH	170
			REM	- TH	72
28	männl.	10 J.	REM	- TH	230
			REM	+ TH	26
			REM	- TH	42
			REM	- TH	250
29	männl.	8 J.	REM	+ TH	10
30	weibl.	15 J.	REM	+ TH	220
			REZ	+ TH	180
			REM	+ TH	210
			REM	+ TH	360
			REM	+ TH	330

Diagnose 2 (= mesangial-proliferative Glomerulonephritis)

31	männl.	6 J.	REZ	- TH	350
			REZ	- TH	480
32	weibl.	5 J.	REZ	+ TH	68
			REZ	+ TH	115
			REZ	+ TH	53
33	weibl.	11 J.	REZ	- TH	115
			REM	- TH	380
			REM	- TH	10

Patient Nr.	Geschlecht	Alter	Krankheitsphase	spezifische Therapie	IgE (U/ml)
34	männl.	5 J.	REM	- TH	18
			REZ	- TH	10
			REM	- TH	10
			REM	- TH	74
			REM	- TH	10
35	männl.	14 J.	REM	- TH	380
			REZ	- TH	650
			REM	- TH	95
36	männl.	17 J.	REM	- TH	25
37	männl.	10 J.	REZ	- TH	50
			REM	- TH	70
			REM	- TH	75
			REZ	- TH	92
38	männl.	10 J.	REZ	- TH	18
			REZ	- TH	10
39	männl.	16 J.	REM	- TH	190
			REM	- TH	180
			REM	- TH	155
40	weibl.	14 J.	REZ	- TH	760
			REZ	- TH	600
			REZ	- TH	450
			REZ	- TH	720
			REZ	- TH	770
			REZ	- TH	1050
41	weibl.	14 J.	REM	+ TH	100
			REZ	+ TH	10
42	weibl.	8 J.	REZ	- TH	170
			REZ	- TH	110
			REM	- TH	73
43	männl.	13 J.	REM	- TH	1350
44	männl.	7 J.	REM	+ TH	56
			REM	+ TH	110
			REM	+ TH	150
			REZ	+ TH	175
45	männl.	7 J.	REM	- TH	325
46	männl.	13 J.	REZ	- TH	10
			REZ	- TH	42
47	weibl.	13 J.	REM	+ TH	195
			REM	+ TH	145
			REM	+ TH	100
			REM	+ TH	70
			REM	+ TH	170

Patient Nr.	Geschlecht	Alter	Krankheitsphase	spezifische Therapie	IgE (U/ml)
48	weibl.	3 J.	REZ	- TH	54
			REM	- TH	10
			REM	- TH	88
49	männl.	14 J.	REM	- TH	170
50	männl.	12 J.	REM	- TH	54
			REM	- TH	39
			REM	- TH	62
51	weibl.	5 J.	REZ	+ TH	175
			REZ	+ TH	63
52	weibl.	14 J.	REZ	- TH	520
			REM	- TH	560
			REM	- TH	600
53	männl.	12 J.	REM	- TH	28
			REM	- TH	43
			REM	- TH	39
54	weibl.	12 J.	REZ	+ TH	77
			REZ	+ TH	10
			REZ	+ TH	17
			REM	- TH	10
55	männl.	13 J.	REZ	- TH	42
			REZ	- TH	35
56	weibl.	14 J.	REZ	- TH	36
57	männl.	15 J.	REM	+ TH	87
			REM	- TH	102
			REZ	- TH	720
58	weibl.	5 J.	REZ	- TH	10
			REZ	- TH	125
			REZ	- TH	85
59	männl.	5 J.	REZ	+ TH	640
60	männl.	12 J.	REZ	- TH	210
			REZ	- TH	10
			REM	- TH	10
61	weibl.	15 J.	REM	- TH	70
			REM	- TH	310
62	weibl.	14 J.	REZ	- TH	70
			REZ	- TH	350
			REZ	- TH	240

Patient Nr.	Geschlecht	Alter	Krankheitsphase	spezifische Therapie	IgE (U/ml)
Diagnose 3 (= Pyelonephritis)					
63	weibl.	8 J.	-	-	730
64	weibl.	5 J.	-	-	245
65	weibl.	13 J.	-	-	10
			-	-	10
66	männl.	8 J.	-	-	10
67	weibl.	4 J.	-	-	55
68	weibl.	8 J.	-	-	92
69	weibl.	6 J.	-	-	10
70	weibl.	10 J.	-	-	90
71	weibl.	7 J.	-	-	200
72	männl.	17 J.	-	-	270
73	weibl.	5 J.	-	-	10
74	weibl.	9 J.	-	-	15
75	weibl.	6 J.	-	-	10
76	männl.	9 J.	-	-	300
77	weibl.	3 J.	-	-	17
78	männl.	12 J.	-	-	10
			-	-	10
79	männl.	14 J.	-	-	290
Diagnose 4.1					
80	weibl.	10 J.	REZ	- TH	1750
			REM	- TH	1300
			REM	- TH	1100
81	weibl.	3 J.	REZ	- TH	135
			REZ	- TH	270
			REM	- TH	155
			REM	- TH	145
			REM	- TH	118
82	männl.	6 J.	REZ	- TH	200
			REM	- TH	36
			REM	- TH	75
83	männl.	9 J.	REZ	- TH	900

Patient Nr.	Geschlecht	Alter	Krankheitsphase	spezifische Therapie	IgE (U/ml)
Diagnose 4.2					
84	weibl.	14 J.	REZ	- TH	640
			REZ	- TH	700
			REZ	- TH	470
			REZ	- TH	520
			REZ	- TH	970
			REZ	- TH	1050
Diagnose 4.3					
85	männl.	17 J.	REZ	- TH	118
Diagnose 4.4					
86	weibl.	14 J.	REZ	+ TH	69
			REZ	+ TH	320
			REZ	+ TH	680
			REZ	+ TH	720
			REM	- TH	205
87	weibl.	15 J.	REM	+ TH	10
			REM	+ TH	45
			REM	+ TH	10
			REM	- TH	10
			REM	- TH	65
88	weibl.	9 J.	REZ	+ TH	10
			REZ	+ TH	10
			REZ	+ TH	22
			REZ	- TH	17
			REZ	- TH	10
Diagnose 4.5					
89	weibl.	11 J.	REZ	- TH	385
			REM	- TH	110
			REM	- TH	10
Diagnose 4.6					
90	weibl.	12 J.	REM	- TH	17
			REZ	- TH	10
91	weibl.	13 J.	REM	- TH	55
			REM	- TH	21
			REM	- TH	95

Patient Nr.	Geschlecht	Alter	Krankheitsphase	spezifische Therapie	IgE (U/ml)
Diagnose 4.7					
92	männl.	15 J.	REZ	+ TH	45
			REZ	+ TH	17
			REZ	+ TH	85
			REZ	+ TH	90

Kontrollgruppe K

Patient Nr.	Geschlecht	Alter	IgE (U/ml)
1	männl.	9 J.	31
2	weibl.	10 J.	125
3	männl.	17 J.	17
4	weibl.	9 J.	162
5	männl.	8 J.	103
6	männl.	11 J.	125
7	männl.	3 J.	118
8	männl.	9 J.	105
9	männl.	4 J.	93
10	männl.	6 J.	22
11	männl.	7 J.	210
12	männl.	9 J.	280
13	männl.	6 J.	105
14	männl.	4 J.	135
15	männl.	5 J.	110
16	weibl.	4 J.	145
17	weibl.	6 J.	195
18	männl.	4 J.	10
19	männl.	3 J.	230
20	weibl.	5 J.	103
21	weibl.	5 J.	138
22	männl.	17 J.	42
23	weibl.	11 J.	12
24	männl.	8 J.	155
25	männl.	11 J.	135
26	männl.	9 J.	235
27	weibl.	8 J.	210
28	weibl.	8 J.	98
29	männl.	5 J.	125
30	männl.	3 J.	118

IV. DISKUSSION

Untersuchungen an Biopsien von 46 Patienten vermochten keine IgE-Ablagerungen im Nierengewebe zu demonstrieren. In allen Fällen verlief die immunfluoreszenz-technische Prüfung auf Immunglobulin E negativ. Auch ROY und Mitarb. (58) war es nicht gelungen, IgE fluoreszenzserologisch in Nierengewebsschnitten nachzuweisen. Von ihren 19 Patienten wiesen 9 eine minimal changes lesion, 3 eine mesangiale Proliferation und 7 eine fokal sklerosierende Glomerulonephritis auf. Im Gegensatz dazu fanden GERBER & PARONETTO (25) 1971 immunhistochemisch IgE im Nierengewebe von 13 Patienten. Dabei zeigten sich bei 9 Patienten mit minimal changes lesion, bei 2 Patienten mit fokal sklerosierender Glomerulonephritis, bei einem Patienten mit membranöser Glomerulonephritis sowie bei einem Patienten mit fortgeschrittener chronischer Glomerulonephritis mehr oder weniger ausgeprägte IgE-Ablagerungen in Form von "Kommaähnlichen" Strukturen, die bei 4 unter Steroidbehandlung stehenden Patienten mit minimal changes lesion nur ganz gering ausgeprägt waren. Tabelle D vergleicht das Krankengut dieser Autoren mit dem unsrigen einschließlich der positiven Befunde der Immunfluoreszenz.

Tabelle D: (positive IgE-Immunfluoreszenz versus Zahl der Patienten)

	GERBER (25)	ROY (58)	eigene Untersuchungen
minimal changes lesion	9/9	0/9	0/6
mesangial-prolif. Gnp.	-	0/3	0/32
fokal skleros. Gnp.	2/2	0/7	0/2
perimembranöse Gnp.	1/1	-	0/1

Nach unseren Ergebnissen, die die Untersuchungen von ROY (58) bestätigen, dürfte das Immunglobulin E keine pathogenetische Rolle bei der Auslösung einer Lipoidnephrose bzw. einer Glomerulonephritis spielen. Zudem erscheint es zweifelhaft, daß IgE-Antikörper bzw. zirkulierende Ag-IgE-Komplexe eine Proteinurie auslösen, da IgE ein sessi-

ler, besonders auf Gewebsmastzellen fixierter Antikörper ist, der über die Freisetzung von Mediatoren wie z.B. Histamin zur Symptomatik einer Überempfindlichkeitsreaktion führt. Da aber Mastzellen im Nierengewebe kaum vertreten sind (56), was sich auch an unseren histologischen Präparaten bestätigte, ist eine lokale Beeinflussung der glomerulären Permeabilität durch IgE-vermittelte Reaktionen sehr unwahrscheinlich. Andererseits könnte unsere Untersuchungstechnik zur Erfassung des eventuell im Glomerulum nur in geringen Mengen vorhandenen IgE's nicht empfindlich genug sein; denn normalerweise werden auch im Serum im Vergleich mit den übrigen Immunglobulinklassen äußerst niedrige IgE-Konzentrationen gemessen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß nach Besetzung aller - vorwiegend an den Mastzellen lokalisierter - IgE-Rezeptoren noch einige frei zirkulierende Antigen-IgE-Komplexe entstehen und nach Ablagerung im Nierengewebe eine Alteration der glomerulären Kapillaren verursachen. Gegen diese Möglichkeit spricht jedoch, daß ein signifikanter Unterschied der IgE-Serumkonzentrationen in Abhängigkeit von der jeweiligen Krankheitsphase nicht nachweisbar waren (Abb. 3).

Der Serum-IgE-Spiegel von gesunden Personen bzw. von Patienten ohne allergische Erkrankung weist schon normalerweise eine große physiologische Schwankungsbreite auf. Selbst (fast) völliges Fehlen des Immunglobulins E ist nicht als pathologisch zu bezeichnen (2). Andererseits können physiologischerweise durchaus Serumwerte von 1000 U/ml vorkommen, ohne daß etwa eine allergische Symptomatik vorhanden sein müßte (40, 72). Diese Konzentrationsunterschiede sind wahrscheinlich auf die verschieden große Affinität der IgE-Antikörper zu Oberflächenstrukturen von Gewebsmastzellen zurückzuführen, wobei das lokal fixierte IgE der serologischen Bestimmung entgeht (2, 10). Trotz dieser großen Variationsbreite kann beim gesunden Erwachsenen von einem Durchschnittswert für IgE ausgegangen werden, der zwischen 200 und 300 U/ml liegt. BERG (8) untersuchte 132 gesunde Kinder im Alter zwischen 2 und 15 Jahren und registrierte dabei Konzentrationen zwischen 54 ng/ml und 840 ng/ml, während JOHANSSON (40) Werte zwischen 16 und 1830 ng/ml fand. Bei beiden Autoren wurden für 3jährige Kinder Mittelwerte zwischen 110 und 140 ng/ml errechnet. Mit zunehmendem Alter erfolgt ein langsamer Anstieg der Mittelwerte, die im Alter von 11 bis 12 Jahren Erwachsenenwerte von ungefähr 250 ng/ml im Durchschnitt erreichen. Beim Vergleich dieser Meßwerte mit den unseren muß allerdings berücksichtigt werden, daß diese Autoren die Konzentrationen in ng/ml angeben, während heute üblicherweise in U/ml gemessen wird, wobei die Einheit U auf einen von der WHO festgesetzten Standard bezogen wird. Dabei besteht die Schwierig-

keit, daß die absolute Menge für 1 U noch nicht genau angegeben werden kann, nach den Untersuchungen von BAZARAL (6) wohl aber ungefähr einem μ g entsprechen dürfte.

Die von uns untersuchten Kinder der Kontrollgruppe sowie der Gruppe der Pyelonephritiden zeigten IgE-Serumkonzentrationen, die mit den von BERG (8) und JOHANSSON (40) an gesunden Kindern ermittelten Werten übereinstimmen. So ergab die Bestimmung der IgE-Serumkonzentration an unseren 30 Kindern der Kontrollgruppe (K) einen Mittelwert von 123 U/ml. Entsprechend zeigte die Gruppe der Pyelonephritiden - bei größerer Variationsbreite - einen Mittelwert von 125 U/ml. Da bei der Pyelonephritis eine bakterielle interstitielle Nierenentzündung und nicht eine immunologische Erkrankung im engeren Sinne vorliegt, kann die Gruppe der Pyelonephritiden als zusätzliche Kontrollgruppe angesehen werden.

Bei den Patienten mit Glomerulopathien wurden dagegen eindeutig erhöhte Serum-IgE-Konzentrationen festgestellt. So waren bei den mesangial-proliferativen Glomerulonephritiden, deren immunologische Pathogenese durch Ablagerungen von Ag-Ak-Komplexen von IgG, IgA oder IgM gesichert ist, die IgE-Spiegel erhöht. Auch bei der Lipoidnephrose, für die bis heute ein eindeutiger Beweis für die pathogenetische Beteiligung des Immunsystems nicht hat erbracht werden können, war der Mittelwert signifikant ($p < 0.01$) gegenüber den Mittelwerten der Kontrollgruppen erhöht (Abb. 1). Dies mag als Hinweis darauf gedeutet werden, daß auch bei der Lipoidnephrose ein (wenn auch unbekannter) Immunmechanismus bei der Auslösung der Erkrankung eine Rolle spielt. Dabei ist die Erhöhung des IgE-Serumspiegels zunächst lediglich als Indiz einer Störung im immunologischen System zu werten und nicht unbedingt als direkte auslösende Ursache der Glomerulopathie. Auch die vergleichsweise ausgeprägte Koinzidenz eines nephrotischen Syndroms und einer Atopie bzw. Allergie (44, 48, 49, 53, 54) läßt an eine Beziehung der Lipoidnephrose zum Immunsystem denken. Die von uns erhöht gefundenen IgE-Serum-Spiegel könnten eine Erklärung für die häufige Kombination von Nephrose und allergischen Erkrankungen abgeben.

Bei Unterteilung aller Patienten in die beiden Altersgruppen (Abb. 2) wird ersichtlich, daß deutlich erhöhte Werte bei den 3 bis 6-jährigen Patienten (= Altersgruppe I) noch nicht bestehen. Die IgE-Konzentrationen der Glomerulonephritis- und Nephrosepatienten verhalten sich nicht wesentlich verschieden von denen der Vergleichspersonen, d.h. sie liegen nur geringfügig über den Mittelwerten gesunder Kinder. Im Gegensatz dazu sind bei den mehr als 6 Jahre alten Patienten (= Altersgruppe II) die IgE-Serumkonzentra-

tionen erhöht ($p < 0.01$ für die Lipoidnephrosen). Auch diese Tatsache spricht dafür, daß dem Immunglobulin E eine pathogenetische Bedeutung bei der Auslösung einer Glomerulopathie nicht zukommt.

Die IgE-Serummittelwerte im akuten Schub der Erkrankung unterscheiden sich nicht signifikant von den in Remission gemessenen (Abb. 3, Abb. 4/I und 4/II). Auch dies muß als Hinweis gelten, daß IgE pathogenetisch irrelevant ist. Allerdings scheinen die IgE-Serumspiegel in der Remission im Durchschnitt eher abzunehmen. Selbst innerhalb der Altersgruppe I (Abb. 4/I), in der die Mittelwerte der Lipoidnephrosen und der Glomerulonephritiden nicht wesentlich gegenüber denen normaler Kinder differenzieren, ist ein etwas niedrigerer Wert während der Remission zu erkennen. Auch innerhalb der Altersgruppe II bleiben die IgE-Serumkonzentrationen in der Remission um ein wenig unter den Rezidivmittelwerten, wobei die Remissionswerte besonders ausgeprägt bei der Gruppe der Lipoidnephrosen ($p < 0.01$) über den Mittelwerten der Kontrollgruppen liegen. Wie Abb. 6/I zeigt, sind die durchschnittlichen IgE-Konzentrationen bei Patienten in Vollremission sogar höher als bei Patienten mit akutem, noch unbehandeltem Rezidiv einer Lipoidnephrose. Dies läßt vermuten, daß auch in Remission, obwohl die Erkrankung klinisch ausgeheilt erscheint, eine echte Normalisierung des Immunsystems nicht eingetreten, vielmehr die Bereitschaft zu weiteren Rezidiven gegeben ist.

Ein Effekt der Steroid- bzw. Cytostatikabehandlung auf den IgE-Serumspiegel ließ sich statistisch nicht sichern (Abb. 5, Abb. 6/I und 6/II). Dies stimmt mit den Befunden von JOHANSSON (41) überein, wonach bei atopischer Dermatitis die Prednisonbehandlung die IgE-Spiegel nicht senkte, wenn auch die klinischen Erscheinungen besserte. Die Patienten zeigten erst nach etwa einem Jahr Symptombefreiheit wieder normale IgE-Werte. Ebenso stellte HENDERSON (32) bei saisonalem Asthma keine Verminderung der in der Pollensaison angestiegenen IgE-Konzentrationen fest, trotz Besserung der klinischen Erscheinungen durch Steroidbehandlung. Im Gegensatz dazu registrierte KUMAR (44) einen signifikanten Unterschied zwischen mit Steroiden behandelten und unbehandelten Asthmakindern, insofern als der IgE-Spiegel unter der Therapie abfiel. Auch in unseren Untersuchungen sanken, wenn auch statistisch nicht signifikant, die IgE-Mittelwerte der behandelten Patienten recht deutlich unter die der Patienten ohne Therapie ab (Abb. 5, Abb. 6/II). Die Abnahme des IgE-Serumspiegels wird bei beiden Gruppen sichtbar, jedoch zeigte nur die Gruppe der mesangial-proliferativen Glomerulonephritiden mit einem

Mittelwert von 127 U/ml eine Normalisierung, während die Werte bei Lipoidnephrose auch in Remission deutlich über denen der Kontrollgruppen lagen ($p < 0.01$). Dieser Beeinflussung des IgE-Spiegels scheint eine direkte Cortison- bzw. Endoxanwirkung auf das Immunsystem zugrunde zu liegen, da bei alleiniger Wirkung auf die glomeruläre Basalmembran wegen der dadurch verringerten Permeabilität eher höhere IgE-Spiegel zu erwarten wären. Entsprechend waren, wie Abb. 6/I im Vergleich zu Abb. 6/II zeigt, die IgE-Spiegel bei Lipoidnephrosepatienten in Vollremission, die keiner Therapie unterzogen waren, sehr hoch (438 U/ml), was als Ausdruck der fehlenden immunologischen Suppression aufgefaßt werden kann. Die im Rezidiv befindlichen und nicht behandelten Patienten weisen dagegen niedrigere Werte auf (Abb. 6/I). Dies könnte bedeuten, daß die Permeabilitätssteigerung im Rezidiv zu einem leichten Absinken des "eigentlich" erhöhten IgE-Spiegels führt, da bei starker Proteinurie vermutlich auch das IgE-Molekül mit einem MG von 196 000 verloren geht, zumal die IgE-Werte der unbehandelten Glomerulonephritiden mit ihrer relativ geringeren Proteinurie im Rezidiv höher liegen als in der Remission. Dagegen sprechen jedoch die von BARRATT und Mitarb. (3, 4) gemachten Beobachtungen, wonach auch bei starker Proteinurie eine erhöhte Urinausscheidungsrate für IgE nicht besteht. Diese Autoren vermuteten deshalb, daß die IgE-Ausscheidung unabhängig vom IgE-Plasmaspiegel und von der glomerulären Permeabilität ist und sowohl beim Gesunden als auch bei Proteinurie zum größten Teil durch lokale Sekretion zustande kommt (55, 62).

Interessanterweise liegen, wie aus Abb. 6/I und 6/II hervorgeht, die Mittelwert der Lipoidnephrosepatienten im Rezidiv sowohl mit als auch ohne Therapie annähernd gleich hoch (372 bzw. 369 U/ml). Hierfür könnten einander entgegengesetzt wirkende Mechanismen verantwortlich sein: ohne Therapie fallen die wahrscheinlich durch die postulierte Alteration des Immunsystems "eigentlich" zur Erhöhung tendierenden IgE-Spiegel wegen IgE-Urie bei starker Proteinurie ab. Unter Cortison- bzw. Endoxanbehandlung verringert sich dagegen die glomeruläre Permeabilität, was einen Anstieg des IgE-Spiegels über 372 U/ml hinaus zur Folge haben müßte; dieser wird jedoch durch den medikamentösen Einfluß auf das Immunsystem verhindert mit dem Resultat eines etwa gleichbleibenden IgE-Spiegels.

Eine Geschlechtsabhängigkeit des Verhaltens der IgE-Spiegel konnte nicht nachgewiesen werden (Abb. 7). Obwohl die Gruppe der Lipoidnephrosen mehr männliche als weibliche

Patienten umfaßt (im Verhältnis 21 : 9, siehe Tabelle B), kommt diese (auch von anderen Autoren beschriebene) (24) Geschlechtsdisposition in bezug auf IgE nicht zum Ausdruck. Die IgE-Mittelwerte waren mit 362 (männlich) bzw. 323 (weiblich) U/ml ungefähr gleich stark erhöht. Die höhere Morbidität der Knaben kann in soweit nicht mit einer Veränderung im Immunsystem in Verbindung gebracht werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die Untersuchungen betrafen 92 Patienten, die an einer Nephropathie erkrankt waren. In einer ersten Gruppe wurden 30 Patienten mit idiopathischer Lipoidnephrose zusammengefaßt. Die zweite Gruppe bestand aus 32 Patienten mit mesangial-proliferativer Glomerulonephritis. Zur dritten Gruppe gehörten 17 Patienten mit Pyelonephritis. Eine vierte "gemischte" Gruppe setzte sich aus Patienten zusammen, deren glomeruläre Erkrankungen sieben verschiedenen Diagnosen entsprachen; sie konnte wegen der jeweils geringen Anzahl der Probanden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt werden.

46 Nierenbiopsien wurden immunhistochemisch auf IgE-Ablagerungen sowie 259 Blutproben auf die IgE-Serumkonzentrationen untersucht.

Die immunfluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen konnten in keinem Fall den Nachweis von IgE-Ablagerungen im Nierengewebe erbringen.

Die Analyse der IgE-Serumkonzentrationen führte zu folgenden Feststellungen:

Die IgE-Serumkonzentrationen waren bei Pyelonephritis im Durchschnitt nicht erhöht und korrelierten mit denen einer Kontrollgruppe von 30 gesunden Kindern.

Bei den Patienten mit Glomerulopathien wurden dagegen erhöhte IgE-Serumkonzentrationen gemessen; insbesondere die Mittelwerte bei Lipoidnephrose lagen weit über denen der Angehörigen der Kontrollgruppen ($p < 0.01$).

Wurden zwei Altersgruppen gebildet, so zeigten nur die älteren (mehr als 6 Jahre alten) Patienten erhöhte IgE-Mittelwerte, während die 3 bis 6jährigen Patienten keinen Unterschied zu den Kontrollgruppen aufwiesen.

Die durchschnittlichen IgE-Serumkonzentrationen im akuten Schub der Erkrankungen differierten nicht signifikant gegenüber den in der Remission gefundenen Mittelwerten, auch wenn eine Tendenz insofern zu erkennen war, als im Rezidiv die Mittelwerte geringfügig höher als in der Remission waren.

Die IgE-Konzentrationen der im Zeitpunkt der Untersuchung mit Steroiden- bzw. Cytostatika behandelten Patienten lagen unter den Mittelwerten derzeit unbehandelter Patienten, wenn auch eine statistische Signifikanz nicht gesichert werden konnte.

Die Geschlechtsabhängigkeit der IgE-Spiegel konnte nicht nachgewiesen werden.

Aus diesen Ergebnissen ist zu schließen, daß dem Immunglobulin E eine pathogenetische Bedeutung bei der Auslösung der Lipoidnephrose bzw. der Glomerulonephritiden nicht zukommt, daß aber die eindeutig erhöhten IgE-Serumspiegel auf eine veränderte Immunreaktion hinweisen. Da identische Vorgänge bei Glomerulonephritiden und Lipoidnephrosen nachweisbar waren, kann angenommen werden, daß auch der Lipoidnephrose ein immunologischer Mechanismus zugrunde liegt.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ASAMER, H., DITTRICH, P., LEDERER, B.: Die Bedeutung immunhistologischer Befunde für die nephrologische Diagnostik; *Klin. Wschr.* 47 (1969) 759-771
- 2) BAENKLER, H.W.: Die klinische Bedeutung des Immunglobulin E; *Dtsch. Med. Wschr.* 12 (1974) 590-596
- 3) BARRATT, T.M., TURNER, M.W.: Urinary excretion of IgE in the nephrotic Syndrom and atopic eczema; *The Lancet*, 21 (1971) 402-403
- 4) BARRATT, T.M., TURNER, M.W., JOHANSSON, S.G.O.: Urinary excretion of immunglobulin E; *Arch. Dis. Childhood.* 47 (1972) No. 251, p. 151
- 5) BASOMBA, A., VILLALMANZO, I.G., PELÁEZ, A., CAMPOS, A.: IgE levels in allergic and non-allergic human diseases; *Allergol. et immunopath.* 2 (1974) 11-14
- 6) BAZARAL, M., HAMBURGER, R.N.: Standardization and stability of immunglobulin E (IgE); *J Allergy Clin Immunol* 49 (1972) 189-191
- 7) BENNICH, H., ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T., JOHANSSON, S.G.O.: A comparative antigenic study of gamma-E-globulin and myeloma-IgND; *J Immunol* 102 (1969) 826-831
- 8) BERG, T., JOHANSSON, S.G.O.: Immunglobulin levels during childhood, with special regard to IgE; *Acta Paediat Scand* 58 (1969) 513-524
- 9) BERG, T., JOHANSSON, S.G.O.: IgE concentrations in children with atopic diseases: A clinical study; *Int. Arch Allerg* 36 (1969) 219-232
- 10) BERG, T.S., JOHANSSON, S.G.O.: In vitro diagnosis of atopic allergy. II. IgE and reaginic antibodies during and after rush desensitization; *Int. Arch. Allergy* 41 (1971) 434-442
- 11) BLÄKER, F.: Immunpathologie glomerulärer Nierenerkrankungen des Menschen; *M Schr. Kinderheilkunde* 122 (1974) 741-747
- 12) CAMERON, J.S.: Bright's Disease Today: The Pathogenesis and Treatment of Glomerulonephritis I, II, III; *British Medical Journal* 4 (1972) 87-90, 160-163, 217-220
- 13) CHURG, J. HABIB, R., WHITE, R.H.R.: Pathology of the nephrotic syndrome in children; *The Lancet* (1970) 1299-1302
- 14) COCHRANE, C.G., AIKIN, B.S.: Polymorphnuclear leukocytes in immunologic reactions: Destruction of vascular basement membrane in vivo and in vitro; *J exp Med* 124 (1966) 733-752
- 15) DIXON, F.J., FELDMAN, J.D., VASQUEZ, J.: Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis; *J exp Med* 113 (1961) p.899-920
- 16) DIXON, F.J.: The pathogenesis of glomerulonephritis
Amer J Med 44 (1968) 493-498

- 17) DIXON, F.J., WILSON, C.B., MARQUARDT, H.: Experimental immunologic Glomerulonephritis; Adv in Nephrology Vol 1, Year Book Medical Publishers (1971) 1-10
- 18) DRUMMOND, K.N., MICHAEL, A.F., GOOD, R.A., VERNIER, R.L.: The Nephrotic syndrome: Immunologic, clinical and pathologic correlations; J clin Invest 45 (1966) p. 620-630
- 19) ELLIS, H.A., WALTON, K.N.: Variations in serum complement in the nephrotic syndrome and other forms of renal disease; Immunology 1 (1958) 234-250
- 20) FANCONI, G., KOUSMINE, C., FRISCHKNECHT, W.: Die konstitutionelle Bereitschaft zum Nephrosesyndrom; Helv. paedit. Acta 6 (1951) 199-218
- 21) FARQUHAR, M.G., VERNIER, R.L., GOOD, R.A.: An electron microscope study of the glomerulus in nephrosis, glomerulonephritis and lupus erythematosus; J exp Med 106 (1957) 649-660
- 22) FELDMAN, J.O., MARDINEY, M.R., SHULER, S.E.: Immunology and morphology of acute post streptococcal glomerulonephritis; L A B Invest. 15 (1966) 283-289
- 23) FREEDMAN, P., PETERS, J.H. KARK, R.M.: Localization of gamma-globulin in the diseased kidney; Arch. intern. Med 105 (1960) 524-535
- 24) GAUTIER, E., HABIB, R.: Das nephrotische Syndrom; in Opitz, H., Schmid, F.: Handbuch der Kinderheilkunde VII (1968), Springer-Verlag, 1102-1135
- 25) GERBER, M.A., PARONETTO, F.: IgE in Glomeruli of Patients with nephrotic Syndrom; The Lancet (1971) 1097-1099
- 26) GESSLER, U.: Immunologische Differenzierungen und Behandlung der Glomerulonephritis; Münchn. med Wschr 115 (1973) Nr. 39, 1694
- 27) GLEICH, G.J., AVERBECK, A.K., SVEDLUND, H.A.: Measurement of IgE in normal and allergic serum by radioimmunoassay; J Lab Clin Med 77 (1971) 690-698
- 28) GÖTZ, H., KIRSCHBAUM, R.: IgD und IgE; Struktur, Funktion und klinische Bedeutung; Med Klinik 66 (1971) Nr. 51, 1749-1757
- 29) HAMMER, D.K., DIXON, F.J.: Experimental glomerulonephritis. II. Immunologic events in the pathogenesis of nephrotoxic serum nephritis in rats; J exp Med 117 (1963) 1019-1034
- 30) HAMMER, D.: Vortrag auf dem Symposium über Immunsuppression bei Nierenerkrankungen, Nürnberg, Dez. 1972; Selecta 34 (1973) 3048-3053
- 31) HARDWICKE, J., SOOTHILL, J.F., SQUIRE, J.R., HOLTI, G.: Nephrotic syndrome with pollen hypersensitivity; The Lancet 1 (1959) 500-502
- 32) HENDERSON, L.L., LARSON, J.B., GLEICH, G.J.: Effects of corticosteroids on seasonal increases in IgE antibody; J Allergy Clin Immunol 52 (1973) 6, 352-357
- 33) HENSON, P.M.: Interactin of cells with immune complexes: adherence, release of constituents, and tissue injury; J exp Med 134 (1971) 114-135

- 34) HOPPER, J., RYAN, P., LEE, J.C., ROSENAU, W.: Lipoid nephrosis in 31 adult patients. Renal biopsy study by light, electron and fluorescence microscopy with experience in treatment; *Medicine (Baltimore)* 49 (1970) 321-336
- 35) ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T., HOMBROOK, M.M.: Physico-chemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity; *J Immunol* 97 (1966) 75-85
- 36) ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T.: Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity; *J Immunol* 99 (1967) 1187-1198
- 37) JOHANSSON, S.G.O., BENNICH, H.: Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin; *J Immunol* 13 (1967) 381-394
- 38) JOHANSSON, S.G.O.: Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma; *The Lancet* 2 (1967) 951-958
- 39) JOHANSSON, S.G.O., BENNICH, H., WIDE, L.: A new class of Immunoglobulin in Human serum; *J Immunol* 14 (1968) 265-272
- 40) JOHANSSON, S.G.O.: Serum IgND-levels in healthy children and adults; *Int Arch Allergy* 34 (1968) 1-8
- 41) JOHANSSON, S.G.O., JUHLIN, L.: Immunoglobulin E in "Healed" atopic dermatitis and after treatment with corticosteroids and azathioprine; *Brit J Dermatol* 82 (1970) 10-13
- 42) JUHLIN, L., JOHANSSON, S.G.O., BENNICH, H., HÖGMAN, C., THYRESSON, N.: Immunoglobulin E in Dermatoses; *Arch Derm* 100 (1969) 12-16
- 43) KAMPF, D., BAETHKE, R.: Zur Therapie der Glomerulonephritis mit Corticosteroiden und Immunsuppression; *Dtsch med Wschr* 99 (1974) 1151-1156
- 44) KUMAR, L., NEWCOMB, R.W., ISHIZAKA, K., MIDDLETON, E., HORNBOOK, M.M.: IgE-levels in sera of children with asthma; *Pediatrics*, Vol 47 No 5 (1971) 848-856
- 45) LANGE, K., STRANG, R., SLOBODY, L.B., WENK, E.J.: The treatment of the Nephrotic Syndrome with Steroids in Children and adults; *Archs Intern Med* 99 (1957) 760-770
- 46) LANGE, K., TRESBERG, G., SAGEL, S., WASSERMAN, E.: Routine immunohistology in renal diseases; *Ann. intern. Med.* 64 (1966) 25-40
- 47) McCLUSKEY, R.T.: Evidence for immunologic mechanisms in several forms of human glomerular diseases; *Bull NY Acad Med* 46 (1970) 769-775
- 48) McCLUSKEY, R.T., KLASSEN, J.: Immunologically mediated glomerular, tubular and interstitial renal disease; *N Eng J Med* 288 (1973) 564-569
- 49) McKAY, D.G.: Progress in disseminated intravascular coagulation; *California Med* 11 (1969) 186
- 50) MERRILL, J.P.: Glomerulonephritis; *The N Eng J Med*, Vol 290, I, II, III (1974) 257-266, 313-319, 374-381

- 51) MICHAEL, A.F., DRUMMOND, K.N., VERNIER, R.L., GOOD, R.A.:
Immunologic basis of renal disease; *Pediat. Clin N Amer.* 11 (1964)
685-691
- 52) MICHAEL, A.F., DRUMMOND, K.N., GOOD, R.A., VERNIER, R.L.:
Acute poststreptococcal glomerulonephritis: immune deposit disease;
J clin Invest 45 (1966) 237-248
- 53) MICHAEL, A.F., WESTBERG, N.G., FISH, A.J., VERNIER, A.L.: Studies on
chronic membranoproliferative Glomerulonephritis; *J Exp Med* 134 (1971)
208-227
- 54) MÜLLER, H., GRAUL, E.H.: Immunglobulin E Diagnostik 5 (1972) 148-151
- 55) ÖZKARAGÖZ, K., SMITH, H.J., GÖCKEN, M.: IgE levels in serum, saliva
and urine of normale individuals; *Acta Allergol* 27 (1972) 5-6, 392-396
- 56) REEVERS, W.G., CAMERON, J.S., OGG, C.S.: IgE and the nephrotic syndrom;
The Lancet 19, (1971) 1299-1300
- 57) ROWE, D.S., TACKETT, L., BENNIC, H., ISHIZAKA, K., JOHANSSON,
S.G.O., ANDERSON, S.G.A.: A Research Standard for Human Serum
Immunglobulin E; *WHO Bull* 43 (1970) 609-612
- 58) ROY, L.P., WESTBERG, N.G., MICHAEL, A.F.: Nephrotic syndrome - No evi-
dence for a role of IgE *Clin exp Immunol* 13 (1973) 553-559
- 59) RUDDY, S., GIGLI, J., AUSTEN, K.F.: The complement system of man;
N Eng J Med 287 (1972) 489-495, 592-596, 642-646
- 60) SANSFIELD, J.K.: Immunoglobulin E
Develop. Med Child Neurol 14 (1972) 511-513
- 61) SEEGAL, B.C., ANDRES, G.A., HSU, K.C., ZABRISKIE, J.B.: Studies on the
pathogenesis of acute and progressive glomerulonephritis in man by immu-
nofluorescein and immunoferritin techniques; *Fed Proc* 24 (P+I), (1965)
100-114
- 62) STOKES, C.R., HOSHING, C.S., TURNER, M.W., JOHANSSON, S.G.O.:
Urinary IgE: a reappraisal *Eur J Immunol* 3 (1973) 241-242
- 63) THOENES, W.: Pathomorphologische Prinzipien und Formen der Glomerulonephri-
tis; *Msschr Kinderheilkunde* 122 (1974) 728-740
- 64) THOENES, G.H.: Vortrag auf dem Symposium über Immunsuppression bei Nieren-
erkrankungen, Nürnberg Dez. 1972; *Selecta* 34 (1973) 3048-3058
- 65) THOENES, G.H.: Immunhistologische Befunde bei Minimalveränderungen und
fokal sklerosierender Glomerulopathie mit nephrotischen Syndrom
Klin Wschr 52 (1974) 371-378
- 66) TRESER, G.M., SEMAR, M., McVICAR, M., FRANKLIN, M., TY, A., SAGEL, J.,
LANGE, K.: Antigenic streptococcal components in acute glomerulone-
phritis; *Science (Washington)* 163 (1969) 676-686

- 67) TURNER, M.W., JOHANSSON, S.G.O., BARRATT, T.M., BENNICH, H.:
Studies on the levels of immunoglobulins in normal human urine with
particular reference to IgE; *Int Arch Allergy* 37 (1966) 409-417
- 68) VASSALLI, P., MORRIS, R.H., McCLUSKEY, R.T.: The pathogenic role of fibrin
deposition in the glomerular lesions of toxemia of pregnancy; *J Exp Med*
118 (1963) 467-478
- 69) VASSALLI, P., McCLUSKEY, R.T.: The pathogenetic role of the coagulation
process in glomerular disease of immunological origin; *Adv in Nephrology*
Vol 1 Year book Medical Publishers (1971) 47-63
- 70) VERNIER, R.L., FARQUHAR, M.G., BRUNSON, J.G., GOOD, R.A.:
Electron microscopic pathology of the various forms of the nephrotic
syndrome; *Amer J Dis Child* 94 (1957) 514-515
- 71) VERNIER, R.L., FISH, A.J., MICHAEL, A.F.: The immunologic basis of renal
disease; in: Kagan, B.M., Stiehm, E.R.: *Immunologic Incompetence*;
Year book Medical Publishers Inc Chicago (1971)
- 72) VIRCHOW, C., MÖLLER, E., DEBELIC, M.: Immunglobulin E bei Asthma bron-
chiale allergicum; *Dtsch Med Wschr* 97 (1972) 1024-1028
- 73) WEDGWOOD, R.J.P., JANEWAY, C.A.: Serum complement titers in "collagen
diseases" in children; *Amer J Dis Child* 83 (1952) 80-86
- 74) WEHNER, H.: Zur Frage der glomerulären Zellproliferation bei akuter membranöser
Glomerulonephritis; *Verh Dtsch Ges Path* 52 (1968) 288-293
- 75) WIDE, L., PORATH, J.: Radioimmunoassay of proteins with use of Sephadex coupled
antibodies; *Biochem Biophys Acta (Amst.)* 130 (1966) 257
- 76) WITTIG, H.J., GOLDMANN, A.S.: Nephrotic syndrome associated with inhaled
allergens; *The Lancet* 1 (1970) 542-543
- 77) ZABRISKIE, J.B.: The role of streptococci in human glomerulonephritis;
J Exp Med 134 (1971) 180-192

An dieser Stelle ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. SPRANGER für die Möglichkeit zu danken, an der Kinderklinik wissenschaftlich arbeiten zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. STRAUB sowie Herrn Dr. med. SCHULTE-WISSERMANN für die Stellung des Themas, für deren Beistand bei der Durchführung der Untersuchungen und schließlich für deren wertvolle Ratschläge bei der Bearbeitung des Stoffes.

Weiter danke ich Herrn Professor Dr. med. THOENES für die Auswertung und Beurteilung der histologischen Präparate sowie besonders Frau Dipl. Mathem. MÜLLER für die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse.

LEBENS LAUF

Am 5.3.1950 wurde ich in Michelbach/Nassau als Sohn des Justizamtsrates Friedrich Adolf Görtz und dessen Ehefrau Else, geb. Müller, geboren. Im Mai 1950 übersiedelte meine Familie nach Alzey/Rhh., wo ich von 1956 bis 1960 die Volksschule besuchte. Im Frühjahr 1960 wurde ich in die Sexta des Staatlichen neusprachlich- und mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasiums Alzey aufgenommen, wo ich am 18.6.1968 das Abitur bestand.

Im WS 1968/69 immatrikulierte ich mich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz für die Fächerkombination Physik, Chemie und Biologie. Im WS 1970/71 wechselte ich in die Medizinische Fakultät, wobei ich zwei Semester meines vorherigen Studiums auf das Medizinstudium anerkannt bekam. Am 22.3.1971 bestand ich das Vorphy-sikum sowie am 4.10.1972 das Physikum.

Am 3.12.1975 beendete ich das Staatsexamen mit der Gesamtnote "sehr gut".
Seit 1.1.1976 bin ich am Stadtkrankenhaus Ingelheim als Medizinalassistent tätig.

Am 5.9.1975 heiratete ich Ingrid Roob, Studentin der Biologie und Anglistik.

Am 25.2.1976 wurde unsere Tochter Martina geboren.

